Aus dem Institut für Pharmakologie und physiologische Chemie zu Rostock.

Ein Beitrag

zur

Kenntnis der Leberveränderungen durch Gifte.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

einer

hohen medizinischen Fakultät der Landesuniversität Rostock

vorgelegt

von

OTTO CARLAU

approbiertem Arzt.

ACAD. MEDICINAL BIBL.

Rostock. 1903.

Universitäts-Buchdruckerei Adlers Erben,

G. m. b. H.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Rostock.

Referent: Prof. Dr. Kobert.

Seinen lieben Eltern

in Dankbarkeit

gewidmet.

I. Teil.

Literarische Übersicht über die bisher bekannten Gifte, welche Leberveränderungen verursachen.

Eins der wichtigsten Organe, um in den Organismus eingedrungene Gifte ganz oder teilweise unschädlich zu machen, ist die Leber. Einmal werden durch sie die Gifte „eliminiert“; andere werden namentlich in der Leber „deponiert“ und „fixiert“. Die Leber ist für diese gradezu als „Giftfilter“ anzusehen. Dies gilt namentlich für Metalle inkl. Arsenik und Alcaloide (z. B. Strychnin). Dabei spielen vermutlich die Gallensäuren und nach neuerer Ansicht auch die nucleinhaltigen Bestandteile der Zellen, oder genauer gesagt, der Zellkerne, eine wichtige Rolle. Die akuten Vergiftungen bekommen durch diese Eigenschaft der Leber einen protrahierten und daher milderen Verlauf. Weiter werden in der Leber eine Anzahl Gifte „gepaart“ und dadurch entgiftet. Endlich werden einzelne Gifte, wie namentlich das Ammoniak, in der Leber völlig umgewandelt und dadurch harmlos gemacht. Bei dieser enorm vielseitigen Inanspruchnahme der Leberzellen ist es nicht zu verwundern, dass deren Protoplasma häufig dabei, falls die Gift-

menge zu gross wird, erkrankt und schwere anatomische Veränderungen bekommt.

In dem eben erschienenen sieben bibelstarke Bände umfassenden Werke Traité de Pathologie générale par Bouchard (Paris 1893—1903) müsste eigentlich eine erschöpfende Zusammenstellung der generellen Veränderungen der Leber durch Gifte enthalten sein. Nichtsdestoweniger fehlt diese Übersicht sowohl bei Bouchard als bei allen andern mir zugängigen Autoren. Daher will ich, da eine derartige Zusammenstellung also nirgends zu existieren scheint, zunächst kurz die betreffenden Gifte und die Veränderungen, welche sie in der Leber machen, anführen, soweit ich darüber in der Literatur Angaben habe finden können. Ich habe die einfachste Einteilung gewählt: Anorganische und organische Körper. In diesen grossen Abteilungen habe ich dann wieder nach Möglichkeit, ohne grossen Wert darauf zu legen, gruppiert, und die in irgend einer Beziehung sich nahestehenden hintereinander erwähnt.

Im Voraus bemerke ich, dass die im Nachstehenden oft vorkommenden Ausdrücke „Leberverfettung“ und „fettige Degeneration der Leber“ lediglich im morphologischen Sinne gebraucht sind d. h. es finden sich im Gewebe Pünktchen, Kügelchen, Tröpfchen, welche mit Fettfarbstoffen sich färben und daher auf den Mikroskopiker den Eindruck des Fettes machen. Wir wissen bekanntlich heutzutage, 1) dass im chemischen Sinne oft gar kein Fett vorliegt, wo uns die Fett-

farbstoffe, und ganz besonders die Osmium-Reaktion solches anzudeuten scheinen. Wir wissen 2), dass das Fett der Leberzellen, selbst wenn es sich chemisch als wirkliches Fett erweist, deshalb noch lange nicht aus Eiweisszersetzung entstanden ist, sondern in allen bisher genauer untersuchten Fällen sich nur als eingewandertes, infiltriertes Fett erwiesen hat.

A. Anorganische Gifte.

Ammoniak.

Bei Tieren hat man schon längst Verfettung der Leber gefunden; bei Menschen ist ausser einer Hyperämie in der Leber nichts sicher festgestellt, aber man neigt nach Rovighi der Ansicht zu, dass die Carbaminsäure Leberzirrhose hervorzurufen imstande sei. Rovighi stützt diese Ansicht auf Versuche, welche er mit Portioli an Kaninchen gemacht hat. Georg Joannovics, welcher soeben diese Frage von neuem geprüft hat, kommt zu dem sicheren Ergebnis, dass alle Ammoniaksalze oder wenigstens das kohlensaure und die ihm sehr nahestehende Karbaminsäure bezw. deren Salze Leberzirrhose hervorrufen. Diese Läsion kommt zustande durch das Ammonium-Jon.

Schwefelsäure.

Es kann sich in der Leber parenchymatöse Entzündung und Fettentartung finden.

Kurz erwähnen möchte ich hier die von Dr. Hensen angestellten Versuche.

Hensen stellte an Katzen Versuche an mit Injektion von Giften direkt in die Gallenblase. Die Tiere starben z. T. in einem Zeitraum von 8 Tagen, z. T. blieben sie am Leben und wurden dann nach einiger Zeit getötet. Er fasst die Folgen der Injektion von Zellgiften in die Gallengänge folgendermassen zusammen:

1. Schwefelsäure macht bei intensiver Wirkung Nekrosen.

2. Bei schwächerem Wirkungsgrade tritt eine Erkrankung der einzelnen Leberzelle ein, welche mit Herabsetzung der Funktion einhergeht.

3. Die Schädigung der Leber kann direkt den Tod herbeiführen.

4. Die erkrankte Leberzelle erholt sich vielleicht wieder; oft tritt aber Zelltod ein.

5. Der Prozess des Absterbens und der Resorption des nekrotischen Materials geht sehr langsam vor sich.

6. In der geschädigten Leber tritt nur geringe entzündliche Reaktion auf.

7. Gallengänge und Blutgefässe werden in wider Erwarten geringem Masse geschädigt.

8. Neben der Degeneration der Leberzellen muss eine erhebliche Regeneration stattfinden.

9. Es kann zu Bindegewebswucherung kommen.

Salpetersäure.

Nach russischer Literatur wurde in 2 Fällen bei chronischer Vergiftung Musscatnussleber ge-

funden; in der deutschen Literatur ist nichts über Leberveränderungen bekannt.

Salzsäure.

Die Leber zeigt Symptome parenchymatöser Degeneration. In einem von Beyerlein beschriebenen Fall, der ein $2^1/_2$jähriges Kind betraf, welches nach 18 Stunden gestorben war, ergab die Sektion Fettdegeneration der Leber. Sonst ist nichts bekannt.

Freie Meta- und Pyrophosphorsäure.

Nach einigen Autoren wurde bei länger dauernden Vergiftungsfällen fettige Degeneration der Leber bei Tieren angetroffen.

Quecksilber.

Bei mehrtägiger Dauer der Vergiftung soll Verfettung nichts seltenes sein bei Tieren. Nach anderen Autoren dagegen zeigt die Leber keine Veränderungen.

Silber.

Bei chronischer Vergiftung des Menschen ist die Leber fleckig und streifig schwärzlich-grau verfärbt. Mikroskopisch findet man in den Kupfferschen Sternzellen und in der Glissonschen Kapsel das Silber in Form schwarzer Körperchen abgelagert. (Pigmentation der Leber.) Ich verweise auf die farbigen Abbildungen bei Gerschun.

Bei Tieren kann man auch die akute Argyrie, die beim Menschen naturgemäss nicht beobachtet ist, studieren. (Samoiloff, Gerschun.)

Dabei findet sich in der Leber zwar auch eine Schwärzung, aber dieselbe betrifft die in derselben jetzt zahlreich vorhandenen Metallphagocyten und nicht, oder nur spurweise, die bindegewebigen Elemente. Was die Vergiftung mittelst ätzender Salze (Höllenstein) betrifft, so kann auch Verfettung beobachtet werden.

Kupfer.

Bei Tieren ist bei Anwendung ätzender Kupfersalze (Kupfervitriol) oft fettige Degeneration der Leberzellen, an der Acinusperipherie beginnend, ferner später Schwellung des intralobulären Bindegewebes, gefunden worden. Nach einer Mitteilung erzielten Baum und Seeliger durch sehr langdauernde Darreichung von Kupferpräparaten chronische Kupfervergiftung. Bei dieser fanden sie parenchymatöse und fettige Degeneration der Leberzellen, und Einlagerung von Hämosiderin und bedeutenden Mengen Kupfer in die Leber. Neuerdings hat von Kóssa bei Kaninchen Versuche gemacht mit subkutaner Injektion von Kupfersulfat. Er fand makroskopisch: Leber von normaler Grösse, braunrot, in den einzelnen Lappen stellenweise kleinere und grössere, bis erbsengrosse blassrote konsistente Flecke. Mikroskopisch: In der Leber den verschiedenen Inseln entsprechend an der Peripherie der Leberinseln Gruppen sehr winziger Kalkkristalle. Bei Menschen wird als regelmässiger Befund parenchymatöse und fettige Degeneration der Leber angegeben.

Zink.

Die chronische Vergiftung bei Anwendung ätzender Salze schuf bei Hunden nach 10 bis 15 Tagen Anämie und Verfettung der Leber, während Sacher bei nicht ätzenden Salzen überhaupt keine anatomischen Veränderungen hervorrufen konnte. Bei Menschen wird parenchymatöse, ja fettige Degeneration der Leber angegeben.

Eisen.

Bei chronischer Eisen-Vergiftung durch ätzende Salze ist bei Hunden Fettleber gefunden worden. Bei Anwendung nicht ätzender organischer Verbindungen kommt es nur zu bedeutender Anreicherung an Eisen.

Chrom.

Bei chromsauren Verbindungen fand man sehr bald fettige Degeneration der Leber.

Uran.

Bei Tieren ist beginnende Schwellung und Verfettung der Drüsenzellen beobachtet (Woroschilsky.)

Gold.

Bei chronisch vergifteten Tieren ergab die Sektion fettige Degeneration der Leber, falls ein nicht indifferentes Salz, wie z. B. das Salzsäure enthaltende Auronatriumchlorid genommen wurde. Falls man dagegen diese Salzsäure neutralisiert, ruft das Gold bei akuter Vergiftung nach Schulz keine Veränderungen hervor.

Blei.

Nach einem Autor ergab die Sektion fettige Degeneration und Atrophie der Leberzellen. Ein andrer Autor schreibt, dass sich bei Tieren in der Leber eine nekrotische, staubig-körnige Degeneration des Protoplasmas findet. Um die Gallengänge herum sieht man eine Entzündung, die anfangs nur exsudativ, später bis zur Bindegewebsneubildung fortschreitet. Ganz vor kurzem hat Fasoli von neuem Fettdegeneration der Leber nach Blei beschrieben.

Cadmium.

Bei chronischen Vergiftungen mit Cadmiumsalzen Verfettung der Leber.

Aluminium.

Bei Tieren fand man Fettentartung der Leber; bei Menschen Zeichen parenchymatöser, ja fettiger Degeneration.

Arsen.

Bei Tieren fand man schon bei akuter Vergiftung sehr oft Verfettung in der vergrösserten Leber. In einem Falle war die Leber in 26 Stunden — in dieser Zeit war die Vergiftung abgelaufen — fast vollkommen in Fett übergegangen. Bei etwas protrahierter verlaufenen Fällen findet man bei Tieren stets Fettentartung der Leber. Bei Kaninchen wurde angeblich die Leber stärker verfettet angetroffen als nach Phosphor-Vergiftung, Man sieht ausser der fettigen Degeneration der Leberzellen eine makroskopisch oder nur mikroskopisch sicht-

bare Nekrotisierung des Lebergewebes an der Peripherie des Leberläppchens. Eine Beziehung der in den Leberzellen vorkommenden Mitosen zu den nekrotischen Herden ist nicht nachweisbar. Vereinzelt kommen auch atypische Formen der Kernteilung vor. Bei Menschen findet man bei chronischer Vergiftung ebenfalls Verfettung der Leber.

Antimon.

Bei Tieren ist nach akuter und chronischer Vergiftung Verfettung der Leber gefunden. Am Menschen ist ebenfalls mehr oder minder hochgradige parenchymatöse, ja fettige Degeneration beobachtet bei akuter Vergiftung. Von einer chronischen Vergiftung ist nichts bekannt.

Wismuth.

Bei Vergiftung mit Bism. citric, ammoniat. ist am Kaninchen Atrophie und Verfettung der Leber gefunden. Schmelzer fand bei Vergiftungen mit nicht ätzenden Wismuth-Verbindungen reichliche Ablagerung von Wismuth in verschiedenen Organen und auch in der Leber; sowie Zugrundegehen von roten Blutkörperchen und Ablagerung des daraus entstandenen Hämosiderins ebenfalls in der Leber und anderen Organen.

Baryum.

Die Sektion ergibt Fettleber. Die Leber ist vergrössert, brüchig; die Acini sind undeutlich.

Chlorsaure Salze.

Die Leber ist bei Tierversuchen meistens sehr

bald und manchmal sehr beträchtlich vergrössert. Zahlreiche Pigmenthäufchen von rötlich brauner Farbe sitzen in den Blutkapillaren und verstopfen dieselben stellenweise vollständig. Das ganz oder zum Teil aus Methaemoglobin und Gallenfarbstoff bestehende Pigment bildet meistens rundliche Körner von verschiedener Grösse. Einen ganz ähnlichen Befund erheben die Beobachter an der menschlichen Leber: Gallepigment in den Leberzellen und in den Gallenkapillaren, ferner um die kleinen Venen, sodass dieselben von einem gelben Ring umschlossen sind.

Ozon.

Akute und chronische Vergiftungen liegen vor. Bei Tieren wurde fettige Degeneration der Leber gefunden. Doch so lange nicht die gleichzeitige Einwirkung von salpetriger Säure absolut ausgeschlossen werden kann, haben sie keine Beweiskraft.

Kohlenoxyd.

Es wird fettige Degeneration der Leber als Befund angegeben.

Brom.

Bei Vergiftung durch Bromsalze, besonders durch Bromkalium fand man bei Tieren Verfettung der Leber.

Jod.

Bei Tieren findet sich nach Einführung von Jodsäure und deren Salzen oder von Jodoform oder von freiem Jod oft sehr hochgradige fettige Degeneration der Leber.

In einem von Ricker und Kobert beschriebenen Falle trat nach Einführung eines Jodoformtampons in die Bauchhöhle bei einer Frau schwerste Degeneration der Leber ein. Dass an dieser wirklich das Jodoform Schuld war, liess sich dadurch wahrscheinlich machen, dass sich in dem degenerierten Organe das Jod chemisch in bedenklichen Mengen nachweisen liess.

Neuerdings berichtet von Kóssa über einen sehr interessanten Befund in der Leber, nämlich von einer hochgradigen Verkalkung derselben nach Darreichung bestimmter Gifte, namentlich des Jodoform. Diese Gewebsveränderung in der Leber ist um so interessanter, als derselben weder in der toxikologischen noch in der pathologischen Literatur Erwähnung geschieht, vielleicht darum nicht, weil der Kalk in der Leber in der Form sehr feiner Körner abgelagert wird, welche leicht der Aufmerksamkeit entgehen. Durch die Silbernitratreaktion aber, die von Kóssa anwandte, nehmen die Ca-Kristalle eine schwarze Farbe an und zeichnen sich sehr scharf ab. Er schildert den Befund bei einem mit Jodoform vergifteten Kaninchen folgendermassen: „Die ganze Leber ist blutarm, blasser als in der Norm. Am rechten Lappen ist zwischen den dunkelbraunroten Leberinseln ein gelblichrotes, blasseres Netzwerk zu sehen; am untern Teil dieses Lappens ist diese Zeichnung verschwommen, und die Farbe der Oberfläche ist fahl, schmutzigbraun; an dem an den mittleren Lappen angrenzenden Teil

sind einige blassrote Flecken zu sehen. Der mittlere und der linke Lappen ist fast an seiner ganzen Oberfläche blassrosenrot und fast einfarbig, weil die Farbe der Läppchen und der zwischen denselben befindlichen Scheidewände kaum von einander abweicht. Am mittleren Lappen einige bis hellergrosse, mehr dunkelbraune, eine dem rechten Leberlappen ähnliche Zeichnung aufweisende Stellen, und ausserdem ebenso wie am linken Lappen zerstreut bis linsengrosse, unregelmässige, schmutzigbraune fleckige Stellen, bei welchen die Zeichnung der Leberoberfläche nicht sichtbar ist. In der linken Hälfte des linken Lappens ist ein hellerstückgrosser, unregelmässig begrenzter nekrotischer Herd. Am linken Rande des linken Lappens und am hinteren Rande des mittleren, sowie in dessen Nachbarschaft dünne, zerreissliche, leicht ablösbare fibrinöse Membranen. Unter dem Mikroskop betrachtet sind besonders die aus den blassrosenroten Teilen des mittleren und linken Lappens genommenen Schnitte an ihrer ganzen Oberfläche sozusagen gestopft voll mit winzigen Kalkkörnern, welche in Silberlösung eine schwarze Farbe annehmem, sehr verschiedene Grösse und unregelmässige Krystallform darbieten. Diese Körner erscheinen anfangs, wie es scheint, blos an der Peripherie der Acini; später jedoch nehmen sie alle Teile des Gewebes ein.

Lachgas.

Die Sektion soll entweder gar keine Veränderungen oder Fett in der Leber ergeben.

Phosphor,

Akute Vergiftung.

Das bunte Bild der akuten Phosphor-Vergiftung, gleichgültig, ob wir von Menschen oder Tieren reden, wird nur verständlich, wenn man bedenkt, dass es sich aus 3 Faktoren zusammensetzt, nämlich:

1. Sehr starke Fetteinlagerung.
2. Ruptur zahlreicher kleiner Gefässe.
3. Akuter starker Icterus.

Die Leber ragt gewöhnlich mehrere Zentimeter über den Rippenbogen hinüber und zeigt sich in allen Durchmessern vergrössert; sie ist unverhältnismässig viel breiter als dick; selten ist sie verkleinert. Die Farbe ist gelb bis gegen orange, dazwischen braune Inseln. Blutgehalt gewöhnlich gering, mit fortgeschrittener Fett-Degeneration abnehmend. Die Oberfläche ist uneben, das Gewebe leicht brüchig, teigig. Hat die Vergiftung lange bestanden, so kann die Leber atrophisch und weich matschig gefunden, werden. Histologisch sind die Veränderungen als trübe Schwellung mit folgender hochgradiger fettiger Degeneration aufzufassen. Der Vorgang ist etwa folgender: Die Zellen werden grösser, trüber, körnig im Aussehen; das Tinktions-Verhalten der Chromatin-Substanzen ist in spezifischer Weise gestört; eigenartige Veränderungen weist der Kern auf, der oft gänzlich zu Grunde geht. Daneben werden zahlreiche mitotische Vorgänge beschrieben, die wahrscheinlich als Restitutions-Anstrengungen zu deuten sind. Sehr bald nun erscheint Fett in den

Leberzellen (bei kleinen Tieren wahrscheinlich früher als bei grossen; bei weissen Mäusen schon nach 10 Stunden sehr deutlich); bei niedrigen Phosphor-Gaben mehr in Form kleinerer Tröpfchen, bei akuter schwerer Vergiftung oft in sehr grossen Tropfen. (Nach lange dauernder chronischer Vergiftung wird das Fett wieder gering gefunden). Die Degeneration der Leberzellen soll nach manchen Autoren hauptsächlich und zuerst die Peripherie des Acinus erfassen, nach Ziegler aber meist gleichartig und regellos über die Zellen-Individuen des Acinus verteilt sein. Auch die Gallengangs-Epithelien nehmen (nach einigen Tagen) an der Verfettung teil, die bei chronischen Fällen sehr hochgradig werden kann. Dasselbe ist von den Capillar-Endothelien beschrieben. Eine hierher gehörige Unterfrage ist die nach der Ursprungsstätte des in der Leber massenhaft gefundenen Fettes. Während dasselbe von den meisten Autoren bisher als der Ausdruck einer Abspaltung von Fett aus zerfallendem Eiweiss, d. h. also als Produkt echter fettiger Degeneration betrachtet wurde, gibt es neuerdings (seit Lebedeff) sehr zahlreiche Stimmen, die den Prozess als eine Fettinfiltration auffassen, eine Ansicht, die sich immer mehr Bahn bricht und heute wohl bis zum gewissen Grade als die richtige anzusehen ist, da sie namentlich von Rosenfeld einwandfrei bewiesen werden konnte. Rosenfeld zählt hier 103 einschlägige Arbeiten, die fast sämtlich auch für uns hier Interesse haben, auf und bespricht sie kritisch.

Sieben dieser Arbeiten rühren von ihm selbst her. Ich begnüge mich hier auf die Verhandlungen der Pathologischen Gesellschaft auf der Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in Cassel (1903) zu verweisen, wo alles Einschlägige zusammengefasst und kritisch besprochen ist.

Chronische Vergiftung.

Zunächst möchte ich eine wichtige Meinungsverschiedenheit zwischen einigen Autoren, besonders zwischen Wegner und Aufrecht besprechen. Wegner gibt an, beim akuten Phosphorismus nur Veränderungen in den Leberzellen, bei der chronischen Vergiftung durch sehr kleine Gaben dagegen im wesentlichen Hyperplasie des periportalen und interstitiellen Bindegewebes (interstitielle Entzündung) gesehen zu haben. Dagegen wendet Aufrecht ein, ein prinzipieller Unterschied könne zwischen der Wirkung grosser und kleiner Gaben nicht sein. Er statuiert an allen Lebern primäre Veränderungen an den Parenchymzellen und leitet erst daraus die interstitiellen Bindegewebswucherungen ab. Man muss aber in Betracht ziehen, dass bei verschiedenen Tier-Spezies die Einwirkung des Phosphors überhaupt eine verschiedene ist. Während bei Katzen sehr rasch die Fettleber auftritt, sieht man bei Kaninchen bei akuter Vergiftung nur geringe parenchymatöse, aber alsbald interstitielle Veränderungen. Beim Menschen scheinen nach allen Beobachtungen die interstitiellen Veränderungen

nicht vorzukommen. Die vielfachen Erfahrungen bei der Phosphortherapie an osteomalacischen Frauen besagen übereinstimmend, dass durch Monate, ja durch Jahre fortgesetzt Phosphor in vorsichtigen Gaben genommen werden kann, ohne dass eine cirrhotische Lebererkrankung aufgetreten ist.

Auf der anderen Seite jedoch sind als Folgen wiederholter mittlerer und grosser Phosphorgaben Veränderungen im interstitiellen Leberbindegewebe bei Tieren von so vielen Beobachtern beschrieben, dass man für abweichende Versuchsergebnisse doch verschiedene Ursachen, verschiedene Wirkungsart annehmen muss. Der oben erwähnte Unterschied im Verhalten verschiedener Tier-Spezies erklärt aber nicht alle angegebenen Differenzen. Es ist zurzeit nicht anders anzunehmen, als dass in der Tat grosse, mittlere und kleine Phosphorgaben verschiedenartige Organstörungen machen. Man braucht ja auch nicht vollständig differente Grundwirkung verschieden grosser Giftmengen anzunehmen, da man wohl denken kann, dass ein schwacher Angriff von einem Organ überwunden wird, während der stärkere Angriff deutliche und dauernde Veränderungen setzt. Die Phosphordosen, die von den verschiedenen Autoren angegeben werden, sind in der Tat verschieden: Wegner hat wahrscheinlich mit sehr kleinen Gaben, Aufrecht dagegen immer mit solchen Mengen vergiftet, die jedesmal akute Vergiftungserscheinungen produzieren mussten. Bei Zieglers Versuchen haben die Tiere wahrscheinlich

mit längeren Zwischenpausen den Phosphor bekommen. Über den histologischen Befund berichten die Autoren: Wegner und seine Schüler geben an, im periportalen Bindegewebe eine intensive zellige Wucherung konstatiert zu haben; aus den jungen Zellen entwickelte sich weiterhin Bindegewebe. Im grössten Teil der Acini (deren peripherische Parenchymzellen fettig zugrunde gehen) sind die Zellen ikterisch gefärbt, offenbar durch den Druck des proliferierenden neuen Bindegewebes auf die Gallengänge. Der Ausgang dieser interstitiellen Hepatitis ist immer gleich, nämlich Atrophie (glatte Induration oder Hepar lobatum wie bei der luetischen Hepatitis oder endlich Granularatrophie, die typische Cirrhose der menschlichen Leber). Aufrecht konstatiert: Die Leberzellen blass, hellglänzend, die Kerne sichtbar. Nicht nur die Interstition zwischen den einzelnen Acinis, sondern auch die zwischen den Leberzellenreihen in dem einzelnen Acinus waren stark verbreitert, und überall scheinbar reichliche Bindegewebsfasern sichtbar. Nach Fuchsinfärbung trat in diesen verbreiterten Teilen eine erstaunlich grosse Zahl kleiner rundlicher Kerne hervor. Auch Dinkler-Ackermann haben die Bindegewebswucherung zwischen den Acinis und in diese hinein beobachtet. Daneben werden als Wirkung kleinerer lange gegebener Phosphormengen Gefässneubildung und die Wucherung neuer Gallengänge bezeichnet. Kröning erwähnt neben diesen Befunden Quellung und hyaline Degeneration der

Endothelien der Blutgefässe. Ziegler-Obolonski dagegen beschreiben im wesentlichen nur Destruktionsvorgänge an den Parenchymzellen und (später auftretend) auch an den Gallengangs-Epithelien; in späteren Stadien sieht man in den Acini eigenartige Pigmentherde. Wucherungs- und Entzündungserscheinungen treten nur in geringer Ausdehnung auf, besonders geringfügig sind sie bei Hunden. Diese Autoren erwähnen besonders, dass es ihnen niemals geglückt sei, durch Phosphor eine Hepatitis zu erzeugen, welche mit der chronischen Hepatitis des Menschen Ähnlichkeit hat und den Namen einer interstitiellen verdiente. Ich glaube, dass heute die meisten Stimmen sich zu der Ansicht von Wegner-Aufrecht bekennen, soweit es den histologischen Befund anlangt. Was nun schliesslich den Befund beim Menschen betrifft, so schreibt von Jaksch: Die Leber ist bei akuter Vergiftung enorm vergrössert, zitronengelb verfärbt, total fettig degeneriert. Bei ganz akutem Verlauf können diese Veränderungen fehlen. Ebenso ist nach den in der Litteratur vorliegenden Fällen nicht daran zu zweifeln, dass nach einer Phosphorvergiftung Atrophie der Leber auftreten kann, und diese bei der Autopsie dieser Fälle das hervorstechendste Symptom ist.

Roter Phosphor.

Hierüber nur folgende Notiz:

Bringt man ihn Kaninchen in die Vena jugularis, so findet man herdweise Verfettung. (Nasse.)

B. Organische Gifte.

Cyankali.

Mehrfach wurde in der Leber parenchymatöse, ja beginnende fettige Degeneration gefunden.

Pyrogallol.

Bei der Sektion ist Leberschwellung und eigenartige Verfärbung konstatiert.

Unser Gift ist ein Hauptvertreter der Gruppe der Methämoglobinbildner. Diese lassen in der Leber Zersetzungsprodukte des Blutfarbstoffes auftreten, die vom Methämoglobin bis zu den Gallenfarbstoffen und dem Hämosiderin reichen und sehr verschieden sich ausnehmen können. Ich kann auf die Einzelheiten hier leider nicht eingehen. Nur einen Punkt, welcher in den meisten pathologischen Lehrbüchern fehlt, möchte ich hervorheben, nämlich dass man mit Sicherheit alles in den Organen etwa abgelagerte oxydische und oxydulische Eisen nicht mit Hilfe der meist angewandten Berlinerblaufärbung, wohl aber vortrefflich mit Hilfe der Turnbullfärbung nachweisen und in Dauerpräparaten fixieren kann. Ich verweise betreffs aller Einzelheiten darüber auf die Arbeit von Joh. Tirmann Görbersdorfer Veröffentlichungen, herausgegeben von R. Kobert, Bd. 2 Stuttgart 1898, mit farbigen Abbildungen.

Dinitrobenzol.

Bei Kaninchen fand man Verfettung der Leber. Menschen, die das Gift als Dampf aufnehmen, bekommen Leberschwellung.

Toluylendiamin.

In der Leber findet sich reichlich braunes und grünes Pigment abgelagert, welches der Galle entstammt. Die Leberzellen sind an der Peripherie der Acini am stärksten angegriffen, die Form ist unregelmässig geschrumpft, die Konturen der Zellen sind nicht mehr festzustellen, die Kerne nicht färbbar.

Anilin.

Bei der Sektion ist viel Pigment in der Leber gefunden. Nach den in Dorpat gemachten Versuchen handelt es sich bei der Anilinvergiftung um einen doppelten Prozess, nämlich erstens um Methämoglobinbildung und zweitens um Übergang des farblosen Anilins in Anilinschwarz und Anilinblau. In der Leber kann man unter Umständen beide Prozesse, den der Methämoglobinbildung und den der Anilinfarbenablagerung wahrnehmen. Falls Anilinschwarz gebildet ist, ist man versucht an Melanin zu denken. Es ist jedoch bis jetzt noch kein echtes Gift bekannt, welches mit Sicherheit Melaninbildung im Organismus hervorriefe. Ich kann auf diesen Punkt hier nicht näher eingehen, verweise aber auf die umfassende Publikation von Prof. Kobert über Melanine (Wiener Klinik. Vorträge aus der gesamten praktischen Heilkunde. Redigiert von Dr. A. Bum. Berlin und Wien, April 1901. 27igster Jahrgang IV. Heft), sowie auf die eben erschienene Arbeit seines Schülers Daniel Helman.

Methylphenmorpholin.

Über Versuche mit Subcutaninjektionen, die er unter Prof. Kobert anstellte, berichtet Dr. Becker. Frösche: In der Leber Herde, in denen die Zellen und deren Kerne teils ganz destruiert, teils in Zerfall begriffen sind. Neben den ganz degenerierten Herden sieht man solche, wo sich sogenannte vakuoläre Degeneration findet. Katzen und Tauben: Auftreten von kernhaltigen Gallengangszylindern und inselförmige Nekrosen im Lebergewebe. Beides spricht für schwere Störung der Lebertätigkeit.

Azooxybenzol.

Bei Kaninchen ist die Leber vergrössert, gelb und fetthaltig gefunden.

Phenylglycin.

Fr. Rosenfeld sah danach bei Kaninchen akute parenchymatöse Entzündung der Leber und Nieren eintreten, sowie stets Glykosurie.

Ricin.

Es treten in der Leber Zellnekrosen auf, die nach Flexner schon makroskopisch zu erkennen sind. Der Kern der Leberzellen ist nicht mehr zu erkennen, das Protoplasma ist gequollen, nicht färbbar. Dr. Conçalves Cruz beschreibt nach seinen Untersuchungen über das Ricin die Veränderungen etwa folgendermaßen: Die Leberzellen zeigen bald nachher fettige und noch viel öfter nekrotische Degeneration. Man sieht nekrotische Herde überall im Leber-Parenchym: Homogene Massen mit nicht färbbaren Kernen. Ausser-

dem in allen Zellen: Protoplasma granuliert, aufgetrieben, voll von Vakuolen. An einigen Stellen ist dieser Befund derartig, dass das Protoplasma fast verschwunden scheint, und nur eine Masse mit den Überresten von Kerner sich findet. Diesen Befund habe ich in Präparaten, die vom Verfasser Herrn Professor Kobert—Rostock geschickt und von diesem mir in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt wurden, selbst bestätigt gesehen.

Weitere Versuche über das Ricin wurden noch von Dr. Franz Müller angestellt. Er schreibt folgendermaßen: „In der Leber finden sich gegen die Umgebung ziemlich scharf abgegrenzte zahlreiche nekrotische Herde. Die Leberzellen verlieren ihren Kern; das Protoplasma sieht wie gequollen aus, ist mehr homogen und nimmt keine Farbe an.

Abrin und Krotin wirken dem Ricin analog.

Lupinose.

Die Lupinose verläuft bei Tieren unter dem Bilde der akuten gelben Leberatrophie. Professor Kobert hat einige solche Fälle beobachtet. Die Präparate wurden mir in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt. Die Degeneration der Leber war ausserordentlich schwerer Art: Kolossale Fettdegeneration und ferner schwere interstitielle Veränderungen.

Amanita phalloides.

Die Leber weist hochgradige Verfettung auf, ganz wie bei Phosphor.

Poley-Öl.

Dasselbe hat eine phosphorartige Wirkung auf die Leber. Falck fand schon nach 24 Stunden Verfettungen in der Leber. Im übrigen war das Organ stark geschwollen, das Gewebe desselben brüchig und die Verfettung hauptsächlich auf die periphere Zone des Acinus beschränkt. Durch Versuche mit Pulegon, der wirksamen Substanz und dem Hauptbestandteil des Poley-Öl, fand Dr. W. Lindemann folgendes: Makroskopisch: Leber stark vergrössert, gelblich, mit roten Punkten durchsetzt, die den Centra der Acini entsprechen. Das Gewebe ist sehr brüchig. Bei der chronischen Vergiftung sind die Veränderungen noch ausgesprochener. So wurde z. B. bei einem Hund die Leber so stark verfettet gefunden, dass sie ein homogenes gelbes Aussehen bekam und die Grösse einer Menschenleber erreichte. Mikroskopisch: Die Degeneration der Leber beginnt mit dem peripheren Teil des Acinus, und auf dasselbe Gebiet ist auch die Verfettung beschränkt. Im weiteren Lauf des Prozesses, wenn die Veränderungen ihre maximale Grenze erreicht haben, verschwindet dieser Unterschied, und das Gewebe erscheint durch und durch verfettet. Dabei treten aber die Verfettungen nicht nur in den Leberzellen selbst, sondern auch in den Epithelien der grossen Gallengänge auf.

Thujon.

Über Thujon berichtet Dr. Jürss nach Versuchen, die er unter Prof. Kobert anstellte: Nach

wiederholten subkutanen Jnjektionen zeigt sich bei Warmblütern neben vakuolärer Degeneration der Leberzellen Fettinfiltration, an der Peripherie der Acini beginnend, in der gleichen Weise wie es bei Oleum Pulegii der Fall ist; ein Bild, das sehr an Phosphorvergiftung erinnert. Ausserdem beobachtet man kleinzellige Infiltration um Blut- und Lymphgefässe herum, ebenso um die Gallengänge, deren Epithel teilweise zerstört ist, sodass sie kaum als solche zu erkennen sind.

Safrol.

Bei der Sektion zeigt sich ausgesprochene fettige Veränderung der Leber, ganz wie bei Phosphorvergiftung.

Apiol.

Bei Tieren findet man ausgesprochene fettige Veränderung der Leber.

Thymol.

Bei Tieren fand man Verfettung der Leber.

Alkohol.

Eine fast immer gefundene Störung bei Schnapstrinkern ist die Muskatnussleber, seine eigenartige Form der fettigen Infiltration, bei der das Zentrum der Acini schwächer oder gar nicht, die Peripherie stärker verändert ist. Die Veränderung kann derartig sein, dass das ganze Organ fast gleichmässig hellgelb, von weicher Konsistenz ist. Es scheint, dass diese Veränderung längere Zeit ausgehalten wird, wahrscheinlich kann sie sich wieder zurückbilden. Kommt der Prozess aber in ein weiteres

Stadium, so wird sie verkleinert, hart, geschrumpft, wir finden das typische Bild der Leber-Cirrhose, der chronisch entzündlichen Bindegewebswucherung mit all ihren Folgen, der allmählichen Obliteration der Pfortaderverzweigungen, dem zugrundegehen der spezifischen Drüsenzellen, der Leber-Schrumpfung.

Nach Stadelmann kann auch hypertrophische Leber-Cirrhose eintreten, nach Rosenstein dagegen nicht. Bei Tieren fand von Kahlden mikroskopisch Verfettung der Leberzellen. Von Cirrhose war in der Leber nichts zu finden. Neben der Verfettung fand sich auch Degeneration der Zellen durch einfache Nekrose. Die bei Menschen so typische Leber-Cirrhose ist bei Tieren offenbar sehr schwer herbeizuführen, sodass viele die Existenz derselben für Tiere geradezu bestreiten. Neuerdings treten Ackermann und sein Schüler Hartung für die Alkohol-Cirrhose bei Tieren ein. Eine sehr interessante Deutung der Leber-Cirrhose beim Menschen bringt Hoppe-Seyler in einem Vortrag: „Zur Entstehung chronischer Leberkrankungen." Er sagt: Die chronische interstitielle Hepatitis (Cirrhose) wird meist auf Alkoholismus zurückgeführt, da sich sehr häufig bei diesen Kranken Potatorium nachweisen lässt. Wenn auch der Alkohol inbezug auf die Aetiologie der Cirrhose beim Menschen eine grosse Rolle spielt, so ist es doch bisher nicht sicher gelungen, durch lange Zeit fortgesetzte Darreichung desselben die Krankheit bei Tieren zu erzeugen. Dagegen ist

bei ihnen durch Eingabe von Phosphor, Arsen, Antimon, Chloroform, Cirrhose hervorgerufen worden, und neuerdings hat man besonders Gewicht gelegt auf Versuche, wo Fettsäuren (Essigsäure, Buttersäure, in geringerem Grade Milchsäure und Baldriansäure [Boix]) in den Organismus längere Zeit eingeführt, zu Cirrhose Veranlassung gaben. Auch Indol und Skatol (Rovighi) können in derselben Weise wirken. Endlich hat man dasselbe erreicht mit Hilfe von Bakterien (Kolibazillen, Staphylokokken, Pyocyaneus etc.), die entweder in den Magen gebracht oder subkutan injiziert wurden. Es ist so eine „Cirrhose des Dyspeptiques" aufgestellt und wird die Cirrhose bei Alkoholismus demgemäss in der Weise erklärt, dass der Alkohol eine Gastroenteritis erzeugt und diese zu abnormen Zersetzungen (Bildung von Fettsäuren, Indol etc.), sowie Aufnahme der Zersetzungsprodukte, vielleicht auch Bakterientoxinen in das Pfortaderblut, und damit in die Leber führt.

Chloroform.

Bei Tieren wie bei Menschen ist Fettinfiltration gefunden worden.

Injektion von Chloroform direkt in die Gallenblase ruft nach Dr. Hensen Verfettung hervor, welche aber der vollkommenen Rückbildung fähig ist und keine schweren Schädigungen hinterlässt.

Formalin.

Nach Hensens Versuchen mit Injektion von Formalin in die Gallenblase macht dasselbe dieselben Veränderungen in der Leber wie die Schwefelsäure. Dieselben sind schon eingehend bei dem Kapitel der Schwefelsäure erwähnt, und verweise ich auf die betreffenden Punkte.

Schwefelkohlenstoff.

Haupt gibt als Resultat von Subkutaninjektionen bei Säugetieren an, nach Versuchen, die er unter Prof. Dr. Kobert anstellte:

„Die Leber zeigt vakuoläre Degeneration des Parenchyms neben Wucherungsvorgängen des interazinösen Gewebes. In den grösseren Gallengängen finden sich Brauersche Zylinder von verschiedener Zusammensetzung.“ Als Resultat der Versuche an Hühnern: „Vereinzelt wurde eine vakuoläre Degeneration der Leber und eine leichte Wucherung der Glissonschen Kapsel vorgefunden.“

Äthylaldehyd.

Bei Kaninchen soll dasselbe gelegentlich Leber-Cirrhose hervorrufen.

Sulfonal.

In der Leber wurde eisenhaltiges Pigment gefunden, was auf zugrundegehen von roten Blutkörperchen, vermehrte Gallenbildung bezogen wird.

Aceton.

Bei Meerschweinchen ist nach Aceton-Vergiftung Leberverfettung gefunden worden.

Kreosot.

Die Sektion ergab trübe Schwellung der Leber.

Carbolsäure.

Beim Menschen wird angegeben parenchymatöse, ja fettige Degeneration der Leber.

Diamidsulfat.

Bei Hunden ist nach grossen Mengen die Leber hochgradig verfettet gefunden.

Dimethylsulfat.

Hierüber berichtet S. Weber: Beim Menschen: Bei einem Fall, der zur Sektion kam, wurde in der Leber trübe Schwellung des Parenchyms gefunden. Bei den Tierversuchen ist von Veränderungen nichts besonders erwähnt.

Antipyrin.

Markwald erzielte an Fröschen durch Einspritzung mit Antipyrin erst Zerstörung der Leberzellen (Nekrose), dann typische Leber-Cirrhose. Er schliesst: „Jedes Agens, welches geeignet ist, Leberzellen zu zerstören, muss bei chronischer Einwirkung Leber-Cirrhose hervorrufen.“(?)

Thiopyrin.

Stolzenburg fand bei Versuchen, die er unter Prof. Kobert anstellte, nur in einem Falle nach Injektion von Thiopyrin bei einem Igel nekrotische Inseln in der Leber. Bei einem zweiten Versuch war aber der Befund negativ, obgleich der Versuch länger dauerte und grössere Dosen injiciert wurden.

Orthonitrophenylpropiolsäure.

Bei Tieren fand man parenchymatöse Veränderungen in der Leber.

Aristolochin.

Versuche an Hunden und Kaninchen: Bei länger dauernden Fällen sieht man die Leber abnorm gelb gefärbt, und man findet reichliche Fetttropfen in den Leberzellen bei erhaltener Färbbarkeit der Kerne und des Protoplasmas.

Sphazelinsäure.

Grünfeld fand in der Leber amyloidähnliche Schollen in den grossen Gefässen.

Pantherschwamm.

Die Leber scheint nach älteren Mitteilungen sehr brüchig zu sein, und vielleicht Fett zu enthalten.

Rosmarinöl.

Bei chronischer Vergiftung findet man Leberverfettung.

Cocain.

Es werden Lebervergrösserung und Verfettung als Sektions-Befund bei Tieren berichtet.

Pikrotoxin.

Bei einem schnell zugrunde gegangenen Menschen fand sich die nichts sagende Verfettung der Leber.

Sabinaöl.

Bei subkutaner Injektion von Sabinaöl fand Santesson bei Kaninchen in der Leber sehr viel Pigment, wenig Fett in einzelnen Zellen und recht verbreitete Vakuolisierung der Leberzellen.

Fliegenpilz.

v. Jacksch beschreibt Verfettung der Leber beim Menschen.

Pellagra.

Beim Menschen parenchymatöse, ja fettige Degeneration der Organe; Pigmentablagerung in der Leber. Ferner kommen wohl noch in Betracht Vergiftungen von Menschen mit Fischgift, Muscheln, Milch etc. Der gewöhnliche Befund hierbei ist parenchymatöse und fettige Degeneration der Leber.

Gift von Schlangen und Skorpionen. Ich fand in der Schrift von J. Nowak über die histologischen Veränderungen im Organismus durch Gift von Schlangen und Skorpionen: Am meisten wird die Leber geschädigt, deren Zellen teils einer Nekrose, teils einer fettigen Degeneration anheimfallen.

Gifte der Tuberkelbazillen.

In einer neueren Mitteilung von A. Marcantonio „Über die durch tuberkulöse Gifte erzeugten anatomischen Laesionen" fand ich: „Beim Meerschweinchen erzeugen intraperitoneale oder subkutane Injektionen von defibriniertem und filtriertem Blut von Kaninchen, die an akuter Miliartuberkulose erkrankt sind, mehr oder weniger deutliche interstitielle entzündliche Erscheinungen bis zu einer typischen Form der Leber-Cirrhose, die auch mit freiem Auge wahrnehmbar ist."

Gifte der Eiterungsbakterien.

Sie machen bei langer Dauer Amyloidentartung.

Letztere Leberveränderung (Amyloidentartung) macht auch das Terpentinöl.

Was die amyloide Degeneration der Leber betrifft, so ist dieselbe nach Browicz grade wie die fettige genau genommen eine Infiltration, d. h. die amyloide Substanz entsteht nicht in den Zellen, wo wir sie finden, sondern wird nur in diesen abgelagert. Browicz sieht das Hyalin als Vorstufe des Amyloid an und lässt das Hyalin aus roten Blutkörperchen sich bilden. Letztere Angabe stimmt jedoch nicht zu den Untersuchungen von N. P. Krawkow, wonach das tierische und menschliche Amyloid als esterartige Verbindung von Eiweiss mit Chondroitinschwefelsäure aufzufassen ist und in kleinen Mengen auch im normalen Organismus, z. B. in der Aortenwand, vorkommt. Das chemisch reine Amyloid gibt die amylumartige Jodreaktion, von der die Substanz ihren Namen erhalten hat, nicht mehr, wohl aber gibt es die Methylviolettreaktion, die übrigens auch der freien Chondroitinschwefelsäure und deren Salzen zukommt. Das Amyloid der Botaniker hat mit dem animalischen nichts zu tun; es ist ein Kohlehydrat, welches mit Jod sich wie Amylum bläut.

Gifte, welche „autolytische Degeneration“ machen, mögen zum Schluss noch genannt werden. Hierher gehören alle Gifte, welche die Lebens-

prozesse der Zellen stark abschwächen und die Ernährung schwer schädigen. Beides kann bei den verschiedensten Giften, wofern sie nur oft genug in grösseren Dosen gegeben werden, vorkommen. Die Leberzellen sterben dann so zu sagen bei lebendigem Leibe ab, und es beginnt als eine Art Totengräberarbeit die Auflösung der Zellen durch von ihnen selbst produzierte zellauflösende Enzyme. Dieser Prozess ist identisch mit dem beim sterilen Aufheben von Leberstückchen im Brüteschrank vor sich gehenden. Dabei werden Stoffe wie Leucin und Tyrosin gebildet, die sonst nur als charakteristische Fäulnisprodukte der Zellen aufzutreten pflegen.

Ich glaube in diesem Kapitel im grossen und ganzen die Gifte erwähnt zu haben, welche Veränderungen in der Leber machen, und welcher Art diese Veränderungen sind, soweit ich es in der Litteratur habe finden können. Bei einer grossen Anzahl von Giften aber ist die Frage noch offen, ob sie Veränderungen in der Leber machen oder nicht.

Der folgende Teil der Arbeit soll einen kleinen eigenen Beitrag zur Lösung der Frage bringen.

II. Teil.

Eigene Versuche über Leberveränderungen durch Gifte.

A. Veränderungen in der Leber durch Kieselfluornatrium.

Über das Kieselfluornatrium berichtet Siegfried in seiner Schrift „Ein Beitrag zur Kenntnis des physiologisch-chemischen und pharmakologischen Verhaltens des kieselsauren Natriums, des Kieselfluornatriums und des Fluornatriums." Er fand bei 2 Versuchen an Warmblütern Herde in der Leber, die er als wahrscheinlich nekrotische hinstellte. Er schliesst: „Eine dem Kieselfluornatrium zukommende nekrotisierende Wirkung auf die Leber verdient weiteres eingehendes Studium." Auf Grund dessen stellte ich folgende Versuche an:

A. Versuche an Winterfröschen.

Ich benutzte eine Lösung von 1—10 g des käuflichen reinsten Na. sil-fl. + aqua dest. ad 100,0 bei allen Versuchen. Das Kristallwasser ist nicht in Abrechnung gebracht.

Versuch I.

Von dieser Lösung injizierte ich einem Frosch von 35 g Gewicht subkutan in einem Zeitraum von 33 Tagen, sodass derselbe Dosen von 0,03 g bis 0,1 g Na. sil-fl. und im ganzen 0,64 g Na. sil.-fl. erhielt.

Der Frosch wird, da die Injektionen zuletzt schwer ausführbar werden, geschlachtet. Bei der Sektion scheint die Leber im Volumen verkleinert; die Ränder sind sehr schmal und scharf; sonst makroskopisch nichts.

Mikroskopischer Befund: In sämtlichen Schnitten mehrerer Stücke der Leber scheint das Protoplasma zum grossen Teil pathologisch verändert und z. T. zerstört. Man sieht Kern neben Kern liegen; das Protoplasma ist fast völlig verschwunden. Die Grenze der einzelnen Leberzellen ist meist nicht mehr genau zu unterscheiden. Dieser Befund erscheint dem Rande der Leber zu noch ausgeprägter und ist am Rande selbst am deutlichsten. Die Kerne selbst haben normale Grösse und Gestalt.

Das normale mikroskopische Bild der Leber eines geschlachteten Winterfrosches, welches zum Vergleich herangezogen wird, ist ein ganz anderes.

Versuch II.

Frosch von 35 g Gewicht. Dauer des Versuches: 38 Tage. Einzeldosen: Von 0,025 g bis 0,06 g Na. sil-fl. Gesamtmenge des Injizierten: 0,61 g Na. sil-fl.

Bei der Sektion ergibt sich makroskopisch derselbe Befund wie bei Versuch I.

Mikroskopischer Befund: Dasselbe Bild wie bei Versuch I. Ausserdem sieht man an vielen Stellen homogene strukturlose Schollen, welche weit grösser als die Leberzellen sind und offenbar

durch Zusammensintern vieler absterbender Zellen entstanden sind. Auch in den Gallengängen finden sich strukturlose sich diffusfärbende Massen, die hier und da Zellreste und Kerne einschliessen (sogen. Leberzylinder).

Versuch III.

Frosch von 60 g Gewicht. Dauer des Versuches: 10 Tage. Einzeldosen: 0,025 g bis 0,1 g Na. sil-fl. Gesamtmenge des Injizierten: 0,245 g Na. sil-fl.

Sektion: Makroskopisch nichts besonderes.

Mikroskopischer Befund: An einigen Stellen bekommt man den Eindruck, als ob die Leber eine Fettleber, in der das Fett durch das Härtungsmittel extrahiert sei und lochartige Lücken hinterlassen hätte. Da es sich jedoch um einen Winterfrosch, der viele Monate gehungert hatte, handelt, ist dies nicht wohl anzunehmen. Es handelt sich vielmehr offenbar um sogen. vakuoläre Degeneration der Leberzellen. Sonst ist von den Veränderungen, wie ich sie in den vorigen Versuchen beschrieben habe, nichts zu finden. Zellen und Kerne sind normal, natürlich mit Ausnahme der Stellen, wo ich die vakuoläre Degeneration fand.

Versuch IV.

Frosch von 63 g Gewicht Dauer des Versuchs: 10 Tage, Einzeldosen: 0,025 g bis 0,1 g Na. sil-fl Gesamtmenge des Injizierten: 0,245 g Na. sil-fl. Makroskopisch und mikroskopisch habe ich nichts abnormes finden können.

Versuch V.

Frosch von 35 g Gewicht. Dauer des Versuches: 33 Tage. Einzeldosen 0,03 g bis 0,12 g Na. sil-fl. Gesamtmenge des Injizierten: 0,85 g Na. sil-fl.

Sektion: Die Leber erscheint bei der Sektion ausserordentlich klein; der Rand ist scharf und schmal. An verschiedenen Stellen ist der Rand eingebuchtet. Bei einem Lappen ragt ein fingerförmiges Läppchen, an dessen beiden Seiten eine Einbuchtung sich findet, hervor. Sonst makroskopisch nichts besonderes.

Mikroskopischer Befund: Derselbe Befund wie bei Versuch I und II, soweit es sich um die Zerstörung des Protoplasmas handelt, in sehr ausgeprägter Weise. Die in Versuch II beschriebenen Schollen waren nicht vorhanden.

Versuch VI.

Frosch von 40 g Gewicht. Dauer des Versuches: 37 Tage. Einzeldosen: 0,06 g bis 0,1 g Na. sil-fl. Gesamtmenge des Injizierten: 1,34 g Na. sil-fl.

Sektion: Die Leber scheint ausserordentlich klein; der Rand scharf und schmal und mehrfach gezackt.

Mikroskopischer Befund: Derselbe Befund wie bei Versuch I, II und V; die Anhäufung der Kerne und die Zerstörung des Protoplasmas ist ausserordentlich deutlich und ausgeprägt, und zwar besonders dem Rande zu und an diesem selbst. Von den in Versuch II erwähnten Schollen habe ich auch hier nichts gefunden.

Ergebnis: *Auf Grund dieser Versuche glaube ich sagen zu können, dass das Kieselfluornatrium, längere Zeit injiziert, bei Winterfröschen (Rana esculenta) das Protoplasma der Zellen der Leber und damit die Zellstruktur zerstört.*

B. Versuche an Warmblütern.

Auch bei diesen Versuchen benutzte ich eine Lösung von 10 bis 20 Gramm des käuflichen reinsten Na. sil-fl, + aqua dest. 100,0. Das Kristallwasser ist nicht in Abrechnung gebracht. Die Injektionen wurden subkutan in verschiedenen Zeitabständen ausgeführt.

Versuch I.

Meerschwein von ca. 500 g Gewicht. Dauer des Versuches: 12 Tage. Einzeldosen: 0,15 g bis 1,0 g Na. sil-fl. Gesamtmenge des Injizierten: 2,55 g Na. sil-fl.

Sektion: Makroskopisch findet sich nichts besonderes.

Mikroskopischer Befund: Ich fand in mehreren Präparaten einen deutlichen nekrotischen Herd am Rand der Leber, wo die Zellen zu einer Masse miteinander verschmolzen sind und die Kerne fast ganz fehlen. Ferner findet man an ausserordentlich vielen Stellen glänzende amorphe Massen im Schnitt, welche klumpenartig zusammenliegen aber nicht grade regelrechte Kristallbildung zeigen; einzelne allerdings ähneln kristallinischen Gebilden. Andere Stellen zeigen deutlicher die Neigung dieser Massen, zu kristallisieren. In Haufen liegen

sie hier als feine Nadeln nebeneinander. Verschiedentlich sieht man diese Nadeln in einen Riss hineinragen, der beim Schneiden des Präparates, wie man wohl annehmen muss, durch den Widerstand der abgelagerten Kristalle entstanden ist. Die Umgebung dieser Massen ist intensiver gefärbt. Es ist wohl nicht zweifelhaft, dass diese Massen das in der Leber abgelagerte Kieselfluornatrium sind. Ferner sieht man auf den verschiedensten Schnitten und bei den verschiedensten Färbemethoden schon mit blossem Auge und noch deutlicher bei schwacher Vergrösserung bis stecknadelkopfgrosse Herde, welche sich von der Umgebung dadurch unterscheiden, dass sie sich intensiver färben als ihre Umgebung. Bei starker Vergrösserung vermag man dafür keine Ursache zu entdecken; indessen muss doch solch eine vorhanden sein. Ich glaube nicht fehl zu gehen, wenn ich annehme, dass in diesen Herden entweder eine Aufspeicherung des Giftes oder eine davon abhängige sich verbreitende Degeneration zu suchen ist. Es kann auch beides gleichzeitig vorhanden sein. Und hierfür scheint mir der Beweis erbracht zu sein, einmal dass ich in solchen Herden Kristalle zahlreich gefunden habe, ferner dass ich bei den folgenden Versuchen auch Herde gefunden habe, wo völlige Degeneration und Ablagerung von kieselsauren Salzen (wohl Ca-Salze) stattgefunden hat.

Versuch II.

Meerschwein von ca. 500 g Gewicht. Dauer des Versuches: 10 Tage. Einzeldosen: 0,2 g Na. sil-fl. Gesamtmenge des Injizierten: 0,6 g Na. sil-fl.

Sektion: Die Leber bietet makroskopisch keine Besonderheiten.

Mikroskopischer Befund: Sehr zahlreich fand ich die im vorigen Versuch beschriebenen intensiver gefärbten Herde; ebenso verschiedentlich die ebenfalls erwähnten amorphen Massen und Gebilde. Nekrotische Herde wurden nicht gefunden.

Versuch III.

Meerschwein von ca. 500 g Gewicht. Dauer des Versuches: 17 Tage. Einzeldosen: 0,2 g bis 0,6 g Na. sil-fl. Gesamtmenge des Injizierten: 1,6 g Na. sil-fl.

Sektion: In mehreren Leberlappen finden sich einige Stellen, welche wohl als nekrotische Herde zu deuten sind. Sonst bietet die Leber makroskopisch keine Besonderheiten.

Mikroskopischer Befund: Auf einer ganzen Serie von Schnitten habe ich grosse nekrotische Herde gefunden, welche man viele Schnitte hindurch verfolgen kann, sodass der Befund nicht zufällig sein kann. Am Rand der nekrotischen Herde und in diesen selbst sieht man eine grosse Menge des vorhin beschriebenen kieselsauren Salzes resp. der erwähnten Kristalle liegen, ein Befund, der ja schon beim ersten Versuch an Warmblütern erwähnt wurde. Ferner findet man im Präparat die vorher schon erwähnten intensiver gefärbten Herde mit unorganischen Massen (wohl Kieselfluorcalcium), freilich nicht überall deutlich.

Versuch IV.

Huhn von ca. 1400 g Gewicht. Dauer des Versuches: 29 Tage. Einzeldosen: 0,2 g bis 2,0 g Na. sil-fl. Gesamtmenge des Injizierten: 6,8 g Na. sil-fl.

Sektion: Makroskopisch finden sich keine Besonderheiten.

Mikroskopischer Befund: Der Rand der Leber ist in einem nicht gerade sehr breiten Streifen nekrotisch. Ein grösserer nekrotischer Herd findet sich an der Ecke eines Leberlappens. Mitten im Gewebe mehrere nekrotische Herde. Ferner findet sich mässige kleinzellige Infiltration um die Gefässe herum.

Versuch V.

Kaninchen von ca. 1000 g Gewicht. Dauer des Versuches: 25 Tage. Einzeldosen: 0,2 g bis 1,5 g Na. sil-fl. Gesamtmenge des Injizierten: 4,7 g Na. sil-fl.

Sektion: An der Leber makroskopisch nichts besonderes. Sie sieht, trotzdem das Blut bei dem Töten des Tieres abgelassen ist, sehr dunkel, fast schwarz aus.

Mikroskopischer Befund: Es finden sich grosse, ausgedehnte Herde, in denen das Protoplasma und die Kerne stark gelitten haben und sich mehr oder weniger im Stadium der Degeneration befinden. Der Rand der Leber ist an verschiedenen Stellen in einem langen Streifen nekrotisch. In der Nähe des Leberrandes finden sich mehrere begrenzte nekrotische Herde. An mehreren Stellen scheint

kristallinische Ablagerung zu sein; doch ist der Befund nicht sehr deutlich. Um die Gefässe herum findet sich mässige kleinzellige Infiltration. In den Gallengängen fand ich sogenannte homogene Gallengangs-Zylinder, aber ohne zelluläre Einschlüsse.

Ergebnis dieser Versuche: *Ohne Zweifel hat das Kieselfluornatrium, längere Zeit injiziert, bei Warmblütern eine Zerstörung der Kerne und des Protoplasma der Leberzellen, kurz Nekrosen in der Leber zur Folge. Man kann eine Kieselfluorverbindung in dem Lebergewebe in der Form amorpher Massen, ja von Kristallen antreffen; doch dürften diese Kristalle nicht als das Natrium- sondern das Kalksalz unserer Säure anzusprechen sein.*

Meine Versuche über Leberveränderungen durch Fluornatrium kann ich nicht anführen, weil sie nicht einwandsfrei sind, da stets in der Leber Parasiten gefunden wurden.

B. Veränderungen in der Leber durch Allyl-Senföl.

Schon 1893 sind von Mitscherlich Tier-Versuche mit Senföl angestellt; dabei wurden keinerlei Veränderungen in der Leber gefunden. Weiter wurden von Henze in seiner Doktor-Dissertation über „das Ätherische Senföl", erschienen in Halle 1878, Versuche an Tieren mit Senföl gemacht; das Senföl wurde per os den Tieren appliziert; auch er fand keine Veränderung in der Leber. Er schreibt: „Die Leber ist meist hyperämisch, doch sonst in ihrem Gewebe nicht verändert, namentlich nicht fettig degeneriert." Ferner berichtet noch v. Tap-

peiner von seinen Untersuchungen über die Wirkungen einiger Gifte auf den Leberegel in der Münch. med. Wochenschrift. 1901. Nr. 50, pag. 1729: „In alkalischer Kochsalzlösung macht Senföl 1 : 1000 den Leberegel nach 30—35 Minuten bewegungslos, und nach 50 Minuten tötet es ihn.“ Was meine Versuche mit dem Allyl-Senföl betrifft, so will ich die Versuche an Fröschen hier nicht erwähnen. Da die Injektionen mit dem mit Olivenöl gemengten Senföl sich sehr schlecht und in keiner Weise genau ausführen liessen, gab ich die Versuche auf; die wenigen angestellten lieferten kein Resultat. An Warmblütern stellte ich folgende Versuche an:

Versuch I.

Bei allen Versuchen benutzte ich das Allyl-Senföl mit Olivenöl gemengt. Die Injektionen wurden subkutan in verschiedenen Zeitabständen gemacht.

Meerschweinchen von 700 g Gewicht. Dauer des Versuches: 53 Tage. Es wurden Einzeldosen in der Höhe von 0,002 g (2 mg) bis 0,04 g Allyl-Senföl gegeben. Gesamtmenge des Injizierten: 0,145 g Allyl-Senföl.

Die Injektionen liesen sich nicht genau beim Meerschweinchen ausführen; ein relativ grosser Teil des Injizierten floss wieder zurück. Die Gesamtmenge des zur Wirkung gekommenen können wir also bei weitem nicht so hoch, wie oben angegeben, festsetzen. Nachdem der Versuch 53 Tage gedauert hatte, wird das Tier, welches keineswegs

einen kranken Eindruck machte, geschlachtet. Bei der Sektion ergibt sich makroskopisch nichts besonderes an der Leber.

Der mikroskopische Befund ist folgender: In einem Präparat eines eingelegten Stückes Leber ein schon mit blossem Auge sichtbarer Herd, der sich in vielen Schnitten wiederzeigt. In einigen Schnitten sieht man, wie von diesem Herd aus die Veränderung fortschreitet und gewissermassen einen Ausläufer ins Gewebe weiterschickt. Die Kerne in dem Herd sind sehr schön, ebenso die Zellgrenzen vorzüglich erhalten und zu erkennen; ein sehr schönes Bild, eine Zelle neben der anderen. Nur in allen Zellen ist das Protoplasma nicht färbbar. Am Rande dieses Herdes liegen viele zerstörte Kerne. Dasselbe Bild im Anfangsstadium sieht man noch weiter an mehreren Stellen. Ferner findet man oft Anhäufung von zugrunde gegangenen oder im zugrundegehen begriffenen Zellkernen mitten im Lebergewebe, dazwischen häufig Blutaustritte. Schliesslich noch viele Herde in anderen Stücken, in denen die Kerne zerstört sind, das Protoplasma nicht färbbar ist, also unzweifelhaft nekrotische Herde z. T. schon mit blossem Auge im Präparat sichtbar.

Versuch II.

Kaninchen von 1500 g Gewicht. Dauer des Versuches: 15 Tage. Einzeldosen: 0,005 (5 mg) bis 0,08 g Allyl-Senföl. Gesamtmenge des Injizierten:

0,155 g Allyl-Senföl. Die Injektionen liessen sich genau und gut ausführen.

Bei der Sektion finden sich auf der Leberoberfläche viele kleine gelbliche Pünktchen von etwa halbstecknadelkopfgrösse. Auf dem Durchschnitt zeigt die Leber keine makroskopisch sichtbaren Veränderungen.

Mikroskopisch sieht man eine grosse Anzahl nekrotischer Herde, oft mehrere in einem Gesichtsfeld. Sie sitzen zum grössten Teil am Rand der Leber, der an diesen Stellen gezackt und ausgebuchtet ist, und sind hier sehr schön ausgebildet. Man sieht aber auch im Zentrum viele nekrotische Herde, einige klein und erst im Beginn, an anderen Stellen schon grössere Bezirke im Zustand des Verfalls. Weiter auffallend ist noch die sehr starke kleinzellige Infiltration um die Gefässe herum. Die sehr schönen nekrotischen Herde am Rand der Leber sind unzweifelhaft auf Kosten von Parasiten zu setzen, und wohl das Bild der makroskopisch schon sichtbaren Pünktchen. Ob aber die vielen Herde im Zentrum auch den Parasiten zuzuschreiben sind, ist doch sehr zweifelhaft; ich fälle hierüber kein Urteil.

Versuch III.

Kaninchen von 1100 g Gewicht. Dauer des Versuches: 27 Tage. Einzeldosen: Von 0,01 g bis 0,07 g Allyl-Senföl. Gesamtmenge des Injizierten: 0,29 g Allyl-Senföl. Die Injektionen liessen sich genau ausführen.

Sektion: In einem Lappen finden sich grosse Herde von Parasiten. An den anderen Lappen makroskopisch nichts besonderes. Es werden Stücke von allen Lappen zum Schneiden eingelegt.

Mikroskopischer Befund: In den Schnitten eines Lappens viele Parasiten und die Zerstörungen, welche dieselbe im Gefolge haben. In einem anderen Lappen Degenerationen von grosser Ausdehnung: Kerne z. T. ganz zerstört, z. T. liegen Überreste von Zugrunde gehenden Kernen in grosser Menge umher, Protoplasma nicht färbbar, kurz, grosse nekrotische Herde. Ob diese Zerstörung dem Senföl zukommt, will ich nicht entscheiden. Parasiten habe ich in den Schnitten nicht gefunden. In einem anderen Lappen sieht man Blutaustritte ins Gewebe, darum herum viele Kerne z. T. normal, z. T. im Zerfall, das Protoplasma schlecht färbbar, also beginnende Nekrosen. Leider wurden von diesem Lappen nur einige Schnitte angefertigt. Ferner starke kleinzellige Infiltration um die Gefässe herum.

Versuch IV.

Kaninchen von 2100 g Gewicht. Dauer des Versuches: 47 Tage. Einzeldosen: 0,01 g bis 0,18 g Allyl-Senföl. Gesamtmenge des Injizierten: 0,82 g Allyl-Senföl. Die Injektionen liessen sich gut und genau ausführen.

Sektion: Unter der Haut walnussgrosse und grössere Knoten, in deren Zentren sich noch Senföl findet, und die im übrigen aus käsig sich anfühlenden, schmierigen Massen, wohl Leukocyten-Anhäufungen

bestehen, und die den Verdacht erwecken, dass das Öl eine aseptische Eiterung veranlasst hat. Die Stellen entsprechen nicht ganz den Einstichstellen, sondern liegen mehr den abhängigen Teilen des Körpers zu. Die Leber selbst bietet makroskopisch nichts besonderes.

Es werden Stücke von allen Lappen eingelegt.

Mikroskopischer Befund: Zahlreiche nekrotische Herde, z. T. an Gefässe sich anlehnend, z. T. mitten im Gewebe. Herde im Beginn der Zerstörung bis zu völliger Degeneration. Auffallend hierbei ist die Anhäufung von Rundzellen in den völlig strukturlosen Herden, oder um dieselben herum. Doch konnte ich diesen Befund nicht gerade bei allen Herden konstatieren. Um die Gefässe herum ebenfalls kleinzellige Infiltration.

Ergebnis: Der charakteristische Befund bei den Versuchen: Viele Herde, die unzweifelhaft als Nekrosen anzusehen sind; und ferner kleinzellige Infiltration um die Gefässe herum und Anhäufung von Rundzellen in den Herden und um dieselben. Letztere Befunde sind wohl als eine reaktive Entzündung zu deuten. Ich gebe nun zu, dass meine Versuche an Kaninchen nicht ganz einwandfrei sind. Z. T. waren in einem Lappen Parasiten und diese können vielleicht schon in die anderen Lappen gedrungen sein, ohne dass ich sie bemerkt habe. Bei dem letzten Versuch könnte man wieder einwenden, die Herde seien Metastasen der gefundenen Abszesse. Ich will nicht leugnen, dass dies wohl

möglich ist; doch halte ich es für sehr unwahrscheinlich.

Ziehe ich nun noch Versuch I (Meerschwein), der doch wohl einwandsfrei ist, mit in Betracht, so glaube ich als wahrscheinlich hinstellen zu können, dass das Allyl-Senföl, längere Zeit Meerschweinchen und Kaninchen injiziert, Entzündung und Nekrosen in der Leber der betr. Tiere zur Folge hat.

C. Veränderungen in der Leber durch Piper nigrum.

Über Veränderungen in der Leber durch Piper nigrum fand ich nur folgende Notiz, und zwar in der Klin. therapeut. Wochenschrift 1901, pag. 89: „S. Tinozzi stellte mit schwarzem Pfeffer und Paprika Versuche an Tieren an, die sich über ein Jahr ausdehnten. Hunde zeigten trotz hoher Dosen der genannten Gewürze merkliche Zunahme, Kaninchen hingegen konstant Abmagerung. In der Leber der Hunde fanden sich schwere Veränderungen der Leberzellen, wie Nekrose, ähnlich wie sie bei Phosphor-Vergiftung entstehen. Bei den Kaninchen fand sich das Bild einer Leber-Cirrhose, ähnlich der durch Alkohol und andere Gifte erzeugten. Schlüsse auf den Menschen zieht Verfasser nicht."

Bei meinen Versuchen, die ich mit Hühnern und Tauben anstellte, gab ich den schwarzen Pfeffer in Pillenform und zwar durchschnittlich täglich und mit steigender Dosis.

Versuch I.

Huhn von 1490 g Gewicht. Dauer des Versuches: 58 Tage. Einzeldosen: 0,5 bis 15 g Pip. nigr. Gesamtmenge des Verabfolgten: 115 g Pip. nigr.

Das Huhn ist schliesslich schwer krank, wird geschlachtet und sofort seziert. Besondere Symptome der Krankheit sind nicht aufgefallen; in der letzten Zeit bei den grossen täglichen Dosen sass es stumpf und trübe in einer Ecke. Der Kot beim Huhn war stets fest, fast hart, sehr dick und sehr reichlich. Nachdem das Huhn geschlachtet, wiegt es 1000 g; das ist eine Gewichtsabnahme von 490 g.

Sektion: Kropf prall gefüllt mit sehr viel Speisebrei, der grauschwarz aussieht und merkwürdig säuerlich riecht. Die Schleimhaut des Kropfes zeigt nur an wenigen Stellen normales Aussehen; der grössere Teil der Schleimhaut ist ulcerös und z. T. hämorrhagisch verändert. An diesen Stellen sitzen die Speisereste z. T. in Form eines Schorfes fest auf und lassen sich nicht ohne weiteres mit Wasser abspülen. An der Leber makroskopisch, ebenso an den Eingeweiden von aussen nichts besonderes. Galle auffallend grün und reichlich. Speiseröhre normal. Vormagen zumeist auch normal; nur die 4 obersten Drüsen weichen in ihrem Aussehen etwas ab und ragen über das Niveau der weissen Schleimhaut als dunkle linsenförmige Gebilde hervor. Es erweckt den Verdacht, als hätten hier vielleicht kleine Blutaustritte

in die Drüsen-Substanz stattgefunden, und als sei die Umgebung der Drüsen entzündlich infiltriert. Die Wandung des Magens ist grauschwarz, sonst nichts besonderes. Dünndarm, gefüllt mit sehr harten, grossen grauschwarzen Kotballen, makroskopisch sukkulent, aber ohne Veränderungen. Beide Blinddärme zeigen weissliche normale Schleimhaut. Mastdarm und Kloake normal. Niere makroskopisch nichts besonderes; an einigen Stellen allerdings sieht sie äusserlich weisslich granuliert aus. Auf der Schnittfläche ist dieses nicht sehr deutllich.

Mikroskopischer Befund: Leber: Bei der Untersuchung der mit den üblichen Farbstoffen gefärbten Schnitte sieht man schon bei schwacher Vergrösserung in jedem Gesichtsfeld sehr zahlreiche Herde, welche sich vom umliegenden Gewebe durch helle Farbe scharf abheben. Die Lage dieser Herde ist eine wechselnde, bald im Zentrum des Azinus, bald an der Peripherie, bald an beiden Stellen. Die Gestalt der Herde ist verschiedenartig, polygonal, rundlich. Bei starker Vergrösserung erkennt man, dass diese Herde verfettete Inseln vorstellen. Durch die Behandlungsmethode ist das Fett extrahiert, und man sieht an Stelle desselben das Gewebe wie mit einer feinen Nadel vielfach durchlöchert. Von normalem Zellprotoplasma ist an diesen Stellen wenig zu finden. Die Kerne, welche man in den verfetteten Herden sieht, sind nur zum kleinen Teil normale Leberzellkerne; zum grösseren Teil sind es viel

kleinere, kugelrunde, ganz gleichmässig gefärbte Gebilde. In vielen Zellen ist überhaupt gar nichts von einem Kern zu finden. Man glaubt überhaupt, das Bild einer Phosphorfettleber vor sich zu haben. Kropfwand: Ulzeriert und von kleinen Blutaustritten durchsetzt. Vormagen: Drüsen selbst normal; aber die ihnen benachbarten Lymphknoten sind infiltriert und enthalten rundliche Herde, welche tinktionsunfähig sind und kleine Nekrosen zu sein scheinen.

Dünndarm und Pankreas: Nichts besonderes. Lunge: Stark bluthaltig, wohl weil das Huhn beim Schlachten inhaliert hat. Herzmuskel: Normal. Niere: Mehrfach wurden in den Sammelkanälchen Zylinder gefunden, z. T. homogen, z. T. mit Einschlüssen. Sonst nichts besonderes; keine Nekrosen.

Versuch II.

Huhn von 1400 g Gewicht.

Das Huhn erhält vom ersten Tag an grosse Dosen Pip. nigr., sodass es in den 12 Tagen, solange der Versuch dauerte, 72 g Pip. nigr. erhielt. Vom fünften Tag an beginnt das Huhn zu kränkeln, und am zwölften Tag stirbt es. Nach dem Tod war das Gewicht des Huhns 1150 g, das ist eine Abnahme von 350 g in 12 Tagen!

Sektion: Kropf: Derselbe Befund wie bei Versuch I. Vormagen, Magen, Dünndarm, der wieder mit sehr harten grossen, grauschwarzen Kotballen gefüllt ist, Blinddärme, Mastdarm, Kloake, Niere zeigen makroskopisch nichts be-

sonderes. Die Leber ist brüchig, von merkwürdiger Farbe, auf der Oberfläche graugelbliche Streifen und Flächen.

Mikroskopischer Befund: Die Leber zeigt in geringerem Grade dieselben Veränderungen wie bei Versuch I.

Versuch III.

Huhn von 1800 g Gewicht. Dauer des Versuches: 51 Tage. Einzeldosen: 1,0 bis 7,0 g Pip. nigr. Gesamtmenge des Verabfolgten: 105 g Pip. nigr.

Interessant bei diesem Versuch war die Gewichtsabnahme des Huhns. Dasselbe wog vor dem Versuch 1800 g. Nach 16 Tagen, in denen es im ganzen 15 g Pip. nigr. erhielt, wog es 1700 g. Nach weiteren 11 Tagen, in denen es 23,5 g Pip. nigr. erhielt, 1620 g. Nach weiteren 13 Tagen, in denen es 31,5 g Pip. nigr. erhielt 1280 g; nach weiteren 11 Tagen, in denen es 35 g Pip. nigr. erhielt, ca. 1000 g; das ist eine Gewichtsabnahme von ca. 800 g in 51 Tagen. Das Huhn wird schliesslich, da es schwerkrank, geschlachtet. Besondere Krankheitssymptome in der letzten Zeit sind auch hier nicht aufgefallen. Der Kot beim Huhn war stets fest, sehr dick und ausserordentlich reichlich.

Sektion: Im Kropf derselbe Befund wie bei Versuch I und II. Die Leber bietet dasselbe Bild wie bei Versuch I. Sonst nichts besonderes.

Mikroskopischer Befund: In der Leber genau derselbe ausgeprägte Befund wie bei Versuch I und II.

Versuch IV.

Taube von fast 200 g Gewicht. Dauer des Versuches: 48 Tage. Einzeldosen: 0,3 bis 7,2 g Pip. nigr. Gesamtmenge des Verabfolgten: 59 g Pip. nigr.

Die Taube erhielt in der ersten Zeit sehr kleine Einzeldosen; erst in den letzten Wochen wurden die Dosen erheblich vergrössert. Die Taube ist stets munter gewesen, und nie habe ich irgend welche Spuren von Krankheit bemerkt. Um zu sehen, ob Veränderungen da sind, wird die Taube geschlachtet. Sie wiegt jetzt ca. 220 g; das ist eine Zunahme von ca. 20 g in den 48 Tagen. Die Sektion ergibt gar keine Veränderungen, weder im Kropf, noch im Vormagen, noch sonstwo. Alles ist normal. Auch der Inhalt des Kropfes, Vormagens und Darmes ist wie gewöhnlich und nicht verfärbt.

Mikroskopischer Befund: In der Leber finden sich, zum grössten Teil sich anlehnend an Gefässe, z. T. aber mitten im Gewebe Anhäufungen von Kernen bez. Rundzellen, die sich an manchen Stellen gleichsam zu einem grossen Nest zusammenhäufen. Sonst bieten Leber und andere Organe nichts besonderes.

Versuch V.

Taube von 240 g Gewicht. Dauer des Versuches: 13 Tage. Einzeldosen: 2,0 bis 4,0 g Pip. nigr. Gesamtmenge des Verabfolgten: 21,0 g Pip. nigr.

Ich begann gleich mit grösserer Dosis (2,0 g) und schon am 13. Tage starb die Taube. Das Gewicht wurde leider nicht festgestellt.

Sektion: Makroskopisch nichts besonderes.

Mikroskopischer Befund: In der Leber fiel die Anhäufung von Kernen auf, aber bei weitem nicht in dem Masse wie bei Versuch IV. Ferner Hyperaemie, Zellengrenzen stellenweise sehr undeutlich, neben normalen Zellkernen viele geschrumpfte und z. T. nur in Form von Pünktchen wahrnehmbar. Sonst nichts besonderes.

Versuch VI.

Taube von 275 g Gewicht. Dauer des Versuches: 53 Tage. Einzeldosen: 0,5 bis 3,5 g Pip. nigr. Gesamtmenge des Verabfolgten: 63 g Pip. nigr.

In den ersten 14 Tagen, in denen ich kleine Dosen (0,5 bis 1,5 g) gab, erhöhte sich das Gewicht der Taube auf 284 g. Am 30. Tage des Versuches wog sie 280 g — in dieser Zeit stieg die tägliche Dosis von 1,5 auf 2,5 g — das ist allerdings eine Abnahme; aber immerhin noch ein Plus von 5 g gegen das Anfangsgewicht. Als die Taube am 53. Tag des Versuches, nachdem die Einzelgaben auf 3,5 g erhöht waren, geschlachtet wird, wiegt sie 252 g; das ist eine Abnahme von 29 g in den letzten 23 Tagen.

Sektion: Nichts besonderes.

Mikroskopischer Befund: Derselbe wie bei Versuch IV und V und zwar noch ausgeprägter. An manchen Stellen der normale Bau der Leber

kaum zu erkennen, und dazwischen liegen wieder Nester von zugrunde gegangenen Kernen.

Ergebnis dieser Versuche: *Der „Schwarze Pfeffer" scheint bei Hühnern bei wochenlanger Darreichung eine sogen. Fett-Degeneration der Leber, nach Art der Phosphorfettleber, zur Folge zu haben. Ferner ist, auch nach kleinen Dosen, eine starke Gewichtsabnahme beim Huhn zu konstatieren.*

Bei Tauben scheint der Pfeffer ausser den Kernenhäufungen, die vielleicht als entzündlicher Vorgang zu deuten sind, keine Veränderungen herbeizuführen. An manchen Stellen allerdings hatte ich den Eindruck, als ob doch eine Zerstörung des Protoplasmas und der Kerne vor sich gingen. Bei den Tauben ist nach kleinen Dosen entschieden eine starke Gewichtszunahme zu konstatieren.

Es kam nun darauf an, festzustellen, welche der Substanzen aus dem Pfeffer an obigen Veränderungen schuld ist. Mich speziell interessierte namentlich das ätherische Pfefferöl, da es von einem so ausgezeichneten Pharmakologen wie Vogl, (Realenc. d. Med. III. Aufl. Bd. 19, 1898 p. 115) für den wichtigsten Bestandteil gehalten wird. Es findet sich im schwarzen Pfeffer nur zu 1—2 % und müsste also, wenn es der einzige wirksame Stoff des Pfeffers ist, eine sehr energische Wirkung haben. Die nachstehenden Versuche sollen uns darüber Auskunft geben.

Versuche mit Pfefferöl.

Versuch I.

Ein Huhn erhält in 10 Tagen ca. 30 g Pfefferöl in Pillenform. Das Huhn war stets gesund und irgendwelche Krankheitssymptome waren nicht zu finden.

Versuch II.

Huhn von 1300 g Gewicht. Dauer des Versuches: 31 Tage. Gesamtmenge des in Pillenform verabfolgten Pfefferöls: 71,5 g. Einzelgaben: 1,5 g bis 7 g.

Das Huhn war trotz hoher Dosen (bis zu 7 g stieg die Einzelgabe) während des ganzen Versuches stets gesund. Es hat im ganzen abgenommen ca. 100 g in 31 Tagen; doch möchte ich dies darauf zurückführen, dass das Tier in einen engen Käfig gesperrt war.

Das Huhn wird bei völligem Wohlbefinden geschlachtet und es ergeben sich makroskopisch überhaupt keine Veränderungen.

Mikroskopischer Befund: In der Leber einzelne kleine Herde, wo Rundzellen angehäuft liegen, ohne dass ein Gefäss sichtbar ist.

Diese Herde finden sich in verschiedenen Lappen des Organs.

Geringe Mengen von Hämosiderin.

Wie die vorstehenden Versuche zeigen, sind die Wirkungen des Pfeffers und des Pfefferöls nicht identisch, vielmehr wird das Öl in sehr erheblichen Mengen vertragen, ohne toxisch zu

wirken. Es bedingt also wohl den Geruch des Pfeffers, aber sicher nicht — oder wenigstens so gut wie nicht — seine Giftwirkung, während es an der diätetischen Wirkung (Anregung der Speichelsekretion, der Magendrüsensekretion, der Darmsaftsekretion, der Magen- und Darmbewegung und der Darmresorption) wohl Anteil haben mag.

Das den Geschmack des Pfeffers hauptsächlich bedingende Prinzip, das früher sogen. scharfe Pfefferharz benannte Buchheim mit dem Namen Chavicin. Es soll basischer Natur sein. Es würde bei weiteren Versuchen vornehmlich in Betracht kommen, musste von mir aber unberücksichtigt bleiben, da es mir nicht zugängig war.

Weiter entdeckte Oestedt 1819 im Pfeffer das Alkaloid Piperin, welches sich unter Einwirkung spaltender Einflüsse in Piperidin und piperinsaures Kali zerlegt. Beide Stoffe, Piperin und Piperidin schmecken scharf. Mir war nur das Piperin zugängig.

Versuche mit Piperin.

Versuch I.

Huhn von 1020 g Gewicht. Dauer des Versuches: 19 Tage. Gesamtmenge des in Pillenform verabfolgten Piperins: 8,4 g. Einzelgaben 0,3 bis 0,6 g.

Nach 10 Tagen, in denen das Huhn im ganzen 3,6 g Piperin erhalten hatte, wog es 800 g; das ist also eine Gewichtsabnahme von 220 g in 10 Tagen. Am 19. Tag des Versuches starb

das Huhn, nachdem es in der letzten Zeit stets einen apathischen Eindruck gemacht hatte. Das Gewicht war 580 g. Das ist eine Gesamtabnahme von 440 g in 19 Tagen.

Sektion: Im Unterhautzellgewebe multiple bis kaum stecknadelkopfgrosse, beim Durchschneiden mit dem Messer knirschende Klümpchen von gelbweisser Farbe (Parasiten). Kropf ausgefüllt mit einer dickbreiigen schmierigen gelbweissen Masse.

Auffallend gross, fast von Daumendicke und -Länge, ist die Gallenblase; sie ist prall gefüllt mit schwarzgrüner Galle, in der makroskopisch eine Menge Partikelchen (Flocken) schwimmen.

In der sonst normalen Leber zeigt sich an der Unterfläche eine tiefe Furche, wohl infolge des Druckes und der prall gefüllten enormen Gallenblase.

Magen gefüllt mit Steinen und galligem Inhalt. Die Dünndarmschleimhaut scheint geschwellt und etwas gerötet. Beim Durchschneiden der Nieren quillt eine grosse Menge breiiger Harnsäure aus den Harnwegen heraus.

Mikroskopischer Befund: In der Leber geringe Mengen von Hämosiderin; sonst nichts besonderes.

Versuch II.

Huhn von 1500 g Gewicht. Dauer des Versuches: 27 Tage. Gesamtmenge des in Pillenform verabfolgten Piperins: 15,3 g. Einzeldosen 0,3 bis 1,7 g.

Nach 10 Tagen, in denen das Huhn im ganzen 4,5 g Piperin erhalten hatte, wog es ca. 1000 g. Das ist eine Gewichtsabnahme von 500 g in 10 Tagen. In der Folgezeit war das Huhn schwerkrank und starb am 27. Tage des Versuches. Krämpfe wurden nicht bemerkt. Es wog 650 g; das ist eine Abnahme von 850 g in 27 Tagen.

Sektion: Der Befund war bis ins einzelne genau derselbe wie beim vorigen Versuch.

Die Untersuchung des Kropf-Inhaltes ergab: mikroskopisch viele Amylumkörner und kristallinische Massen.

Reaktion: sauer: Jodreaktion positiv, Murexidprobe positiv.

Mikroskopischer Befund: An vielen Stellen der Leber sieht man im Gewebe braune und braungelbe Schollen, welche den Eindruck von Hämosiderin machen. Dieselben sitzen regellos an den verschiedensten Stellen des Gewebes. In jedem Gesichtsfeld aber findet man solche. Die Grösse derselben schwankt. Z. Teil sind sie klein, so gross wie ein Zellkern, andere dagegen sind noch grösser als ein grosses weisses Blutkörperchen. Weiter findet man überall eine grosse Anzahl von Kernen, welche haufenweise zwischen den Zellen liegen, und wohl Reste zugrunde gegangener Zellen sind. Ihre Grösse ist eine geringe; sie sind aber noch färbbar. An mehreren Stellen des Schnittes finden sich Herde, welche fast ein ganzes Gesichts-

feld einnehmen und nicht anders als Nekrosen aufgefasst werden können. In diesen Herden sind die Zellen und deren Kerne in Degeneration begriffen und nicht mehr färbbar; z. T. sind sie schon in Detritus übergegangen. Ferner besteht hochgradige Leukocytose in den kleinen Gefässen. Solche nekrotische Herde finden sich ebenfalls in allen Schnitten anderer Leberstücke.

Eine Färbung auf Eisen (Turnbullreaktion) ergab die Bestätigung des Befundes betr. das Hämosiderin, und zwar ganz charakteristisch d. h. häufig von Leukocyten aufgenommen.

Niere nichts besonderes.

Ich glaube aus meinen Versuchen mit dem Piperin schliessen zu dürfen:

1. dass es schon in geringeren Dosen toxisch wird;
2. dass es die Applikationsstelle, also hier den Kropf und Vormagen nicht direkt entzündet oder sonst wie schädigt;
3. dass es auch in grossen Dosen keine Krämpfe verursacht, sondern unter Schwächeerscheinungen tötet;
4. dass es offenbar die roten Blutkörperchen schädigt. Darauf möchte ich die Überfülle von Galle in den ersten beiden Versuchen und die Hämosiderinbildung im letzten beziehen. Vielleicht verstopfen die „flockigen“ Gebilde der

Galle den Ausführungsgang der Gallenblase.

5. Ebenso wie unser Gift die roten Blutkörperchen abtötet, so schädigt es offenbar auch die Vitalität der Leberzellen bei Anwendung grosser Dosen. So dürften die inselförmigen Nekrosen zu erklären sein.

***Endergebnis**: Nach diesen Versuchen ist es unzweifelhaft, dass das Pfefferöl relativ ungiftig ist, während das Piperin eine der wirksamen Substanzen im Piper nigrum ist. Ob das Chavicin sie an Wirksamkeit übertrifft, ist noch festzustellen. Schon nach kurzer Zeit machten beide Tiere nach Piperin einen schwerkranken Eindruck, und dann die kolossale Gewichtsabnahme!*

Mikroskopisch fand ich nach Piperin wie auch nach Pulver von schwarzem Pfeffer Einlagerung von Hämosiderin und nekrotische Herde in der Leber. Es ist also ohne Zweifel dem Piperin eine der toxischen Wirkungen zuzuschreiben, welche der Pfeffer bei langdauerndem unmässigen Genuss hervorzubringen imstande sein dürfte.

Allerdings sind Hühnerversuche ja nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragbar; es müssen vielmehr hier zur Ausfüllung der Lücke noch Versuche an Säugetieren gemacht werden. Mir genügt es zu diesen den Anstoss zu geben.

Wenn wir die Veränderungen der Leber durch alle möglichen Gifte zusammenfassen, so kommen folgende Fälle vor:

1. Albuminöse Degeneration: Schwund der Kerne und des Protoplasma. Hier ist auch die sogen. autolygische Degeneration zu erwähnen.
2. Fettanreicherung, wirkliche oder scheinbare, oft kompliziert mit 1.
3. Auftreten von Zersetzungsprodukten des Blutfarbstoffes:
   a) gelöstes Hämoglobin
   b) Methämoglobin
   c) brauner und grünlicher, teils gelöster, teils körniger Gallenfarbstoff
   d) Hämosiderin (siderotisches Pigment)
4. Anilinschwarz (bei Anilinvergiftung) und echtes Melanin in Form von Pigmentkörnchen
5. Argyrotisches Pigment
6. Kalkeinlagerung
7. Amyloidentartung, d. h. -einlagerung
8. Cirrhose durch Bindegewebswucherung mit nachfolgender Schrumpfung
9. Abnormitäten der Galle: Polycholie, Blutgalle, Brauersche Zylinder, sehr dickflüssige Galle.

Verzeichnis der benutzten Literatur.

Kobert Lehrbuch der Intoxikationen. Stuttgart 1893. Zweite Auflage: Bd. I. 1902.

Lewin. Lehrbuch der Toxikologie. Zweite Auflage. Wien 1897

Kunkel. Handbuch der Toxikologie. 2 Bände. Jena 1899 bis 1901.

v. Jaksch. Die Vergiftungen. Wien 1897.

Dr. H. Hensen. Über experimentelle Parenchymveränderungen der Leber. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Redigiert von Naunyn und Schmiedeberg. Bd. 42. 1899.

Rovighi, Autointossicazioni e cicrhosi epatica. IX Kongress der ital. Ges f. innere Medizin zu Turin 1898.

Rovighi e Portioli, l'azione dell' acido carbamico sull' organismo. Ricerche sperimentali. St. Morgagni. 1899.

Fasoli. Über die Wirkungen des Bleis. La Reforma medica 1903 No. 17—18. Zentralblatt für innere Medizin 1893 No. 44, p. 1089.

Baum und Seeliger. Archiv für wissenschaftliche Tierheilkunde. Bd. 24, pag 1. 1898.

von Kossa. Über die im Organismus künstlich erzeugbaren Verkalkungen. Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie, redigiert von Prof. Dr. Ziegler. Bd. 29, 1901. Jena.

G. Rosenfeld. Fettbildung. Ergebnisse der Physiologie, herausgegeben von Ascher und Spiro, I. Jahrgang 1902, Bd. I, pag. 651. Ferner Vortrag auf der Naturforscherversammlung 1903 über Fettdegeneration.

Dr. Conçalves Cruz. Les altérations histologiques dans l'empoisonnement par la ricine. Archives de Medizine

expérimentale et d'Anatomie Pathologique, fondées par J. M. Charcot. März 1899.

Dr. Franz Müller. Beiträge zur Toxikologie des Ricins. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, redigiert von Naunyn und Schmiedeberg, Bd. 42, 1899.

Hoppe-Seyler. Zur Entstehung chronischer Lebererkrankungen. Münch med. Wochenschrift Nr. 47. 1900.

Dr. med. Haupt. Beiträge zur Kenntnis der Schwefelkohlenstoffvergiftung. Archives internationales de Pharmakodynamie et de Thérapie. Volume XI, Fascicule III, IV, Paris et Bruxelles. 1903.

Dr. med. S. Weber. Über die Giftigkeit des Schwefelsäuredimethylesters (Diamidsulfats) und einiger verwandter Ester der Fettreihe. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, redigiert von Naunyn und Schmiedeberg. Bd. 47. 1902.

Markwald. Münch. med. Wochenschrift 1901 Nr. 3.

Dr. Stolzenburg. Über Thiopyrin. Inaugural-Dissertation. Rostock 1903.

Falk. Über Oleum Pulegii. Therapeut. Monatshefte. Bd. IV Seite 448.

Dr. W. Lindemann. Über die Wirkungen des Oleum Pulegii. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, redigiert von Naunyn und Schmiedeberg. Bd. 42. 1899.

Dr. med. Becker. Pharmakologische Untersuchungen über einige Morphinderivate. Archives internationales de Pharmacodynamie et de Therapie. Volume XII., Fascicule I, II. Paris et Bruxelles. 1903.

Santesson. Einiges über die Wirkung des Sabinaöls. Stockholm 1900.

Dr. med Jürss. Beiträge zur Kenntnis der Wirkung des Oleum Thujae ätherеum. Inaugural-Dissertation. Rostock 1903.

J. Nowak. Étude exp. des altérations histologiques produites dans l'organisme par les venins des serpents vénimeux et

des scorpions. Annales de l'Institut Pasteur XII, 1898, pag. 369.

A. Marcantonio. Die durch tuberkulöse Gifte erzeugten anatomischen Läsionen. Klinisch therapeutische Wochenschrift, 26. Mai 1901, Seite 696.

Joh. Tirmann. Görbersdorfer Veröffentlichungen, herausgegeben von R. Kobert. Bd. 2. Stuttgart 1898, mit farbigen Abbildungen.

A. Samojloff. Ein Beitrag zur Pharmakologie des Silbers. Arbeiten des Pharmakologischen Instituts zu Dorpat, herausgegsben von Professor Dr. Kobert. Bd IX, pag. 27. Stuttgart 1893.

J. Woroschilsky. Über die Wirkung des Urans. Arbeiten des Pharmakologischen Institutes zu Dorpat, herausgegeben von Professor Dr. Kobert. Bd. V, pag. 1. Stuttgart 1890.

M. Gerschun. Weitere Studien über Argyrie. Arbeiten des Pharmakologischen Instituts zu Dorpat, herausgegeben von Prof. Dr. Kobert. Bd. X, pag. 154. Stuttgart 1894.

A. Sacher. Zur Kenntnis der Wirkung des Zinksalzes. Arbeiten des Pharmakologischen Instituts zu Dorpat, herausgegeben von Prof Dr. Kobert. Bd. IX, pag. 88. Stuttgart 1893.

Kobert. Über Melanine. Wiener Klinik. Vorträge aus der gesamten praktischen Heilkunde. Redigiert von Dr. A. Bum. Berlin und Wien, April 1901. 27. Jahrgang. IV. Heft.

A. Grünfeld. Über die anatomischen Veränderungen bei chronischer Sphacelinvergiftung. Arbeiten des Pharmakologischen Instituts zu Dorpat, herausgegeben von Prof Dr. Kobert. Bd. IV, pag. 1. Stuttgart 1890.

Siegfried. Ein Beitrag zur Kenntnis des physiologisch-chemischen und pharmakologischen Verhaltens des kieselsauren Natriums, des Kieselfluornatriums und des Fluornatriums.

Mischerlich. Über die Einwirkung der ätherischen Öle auf den tierischen Organismus. Berlin 1843. Preussische Vereinszeitung.

Henze. Das ätherische Senföl. Inaugural-Dissertation. Halle 1878.

v. Tappeiner. Untersuchung über die Wirkungen einiger Gifte auf den Leberegel. München. med. Wochenschrift 1901. Nr. 50, pag. 1729.

S Tinozzi. Klin. therapeut. Wochenschrift 1901, pag. 89.

v. Vogl. Realenc. d. Med. III. Auflage, Bd. 19, 1898, pag. 115.

Fr. Rosenfeld. Über das Verhalten des Phenylglyzins im tierischen Organismus. Hofmeisters Beiträge, Bd. 4, 1903, pag. 378.

Joanowicz. Über Veränderungen der Leber bei Vergiftung mit carbaminsaurem und kohlensaurem Ammon. Archives internat de Pharmacodyn. et. de Ther. Vol. 12, 1903, pag. 35.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Kobert, für die Überlassung der Arbeit, die gütige Unterstützung bei Abfassung derselben und für das stete Wohlwollen, welches er mir entgegenbrachte, meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit, Otto, Wilhelm Carlau, wurde am 4. März 1875 in Eddelak, Provinz Schleswig-Holstein, geboren. Nachdem er das Gymnasium zu Meldorf in Holstein absolviert hatte, bezog er die Universität Kiel, wo er die ärztliche Vorprüfung bestand. Dann besuchte er die Universität Berlin und darauf die Universität Rostock, wo er am 2. September 1903 das Med. Staatsexamen bestand.